

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

PTO 01-2117

CY=JP DATE=19880530 KIND=A  
PN=63-126543

AP

MICROEMULSION  
[Maikuroemarujon']

Satoshi Tomomasa

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
Washington, D. C. April 2001

Translated by: FLS, Inc.

1

PUBLICATION COUNTRY	(10):	JP
DOCUMENT NUMBER	(11):	63126543
DOCUMENT KIND	(12):	A
	(13):	PUBLISHED UNEXAMINED APPLICATION (Kokai)
PUBLICATION DATE	(43):	19880530
PUBLICATION DATE	(45):	
APPLICATION NUMBER	(21):	61274530
APPLICATION DATE	(22):	19861118
ADDITION TO	(61):	
INTERNATIONAL CLASSIFICATION	(51):	B01J 13/00, A61K 7/00, 9/06, 9/10
DOMESTIC CLASSIFICATION	(52):	
PRIORITY COUNTRY	(33):	
PRIORITY NUMBER	(31):	
PRIORITY DATE	(32):	
INVENTORS	(72):	TOMOMASA, SATOSHI; KAWACHI, MIYUKI; NAKAJIMA, HIDEO
APPLICANT	(71):	SHISEIDO CO., LTD.
TITLE	(54):	MICROEMULSION
FOREIGN TITLE	[54A]:	Maikuroemarujon'

## 1. Title

## MICROEMULSION

## 2. Claims

A microemulsion that contains the following components (A), (B), (C), and (D), the quantity ratio of oil (B) to oil (C) being in the range of 1 : 0.001 to 1 : 0.7 and the quantity ratio of the nonionic surfactant to oils B and C being in the range of 1 : 0.5 to 1 : 7, and that has an average particle size of 0.01 to 0.1  $\mu\text{m}$ :

(A) a hydrophilic nonionic surfactant,

(B) one or more kind of oil selected from a group consisting of oil that has an inorganic value of 0 according to the organic conceptual graph and that, at the same time, has 5  $\leq$  number of carbon atoms  $\leq$  14, oil that has  $0 < \text{inorganic value} \leq 20$  and 6  $\leq$  number of carbon atoms  $\leq$  15, oil that has  $20 < \text{inorganic value} \leq 50$  and 7  $\leq$  number of carbon atoms  $\leq$  16, oil that has  $50 < \text{inorganic value} \leq 100$  and 8  $\leq$  number of carbon atoms  $\leq$  17, oil that has  $100 < \text{inorganic value} \leq 150$  and 10  $\leq$  number of carbon atoms  $\leq$  18, oil that has  $150 < \text{inorganic value} \leq 200$  and 12  $\leq$  number of carbon atoms  $\leq$  19, oil that has  $200 < \text{inorganic value} \leq 250$  and 14  $\leq$  number of carbon atoms  $\leq$  20, and oil that has  $250 < \text{inorganic value}$  and 16  $\leq$  number of carbon atoms  $\leq$  21,

---

\*Number in the margin indicates pagination in the foreign text.

(C) one or more kind of oil selected from a group consisting of oil that has an inorganic value of 0 according to the organic conceptual graph and that has 16 or more carbon atoms, oil that has  $0 < \text{inorganic value} \leq 20$  and that has 17 or more carbon atoms, oil that has  $20 < \text{inorganic value} \leq 50$  and that has 19 or more carbon atoms, oil that has  $50 < \text{inorganic value} \leq 100$  and that has 20 or more carbon atoms, oil that has  $100 < \text{inorganic value} \leq 150$  and that has 22 or more carbon atoms, oil that has  $150 < \text{inorganic value} \leq 200$  and that has 24 or more carbon atoms, and oil that has  $200 < \text{inorganic value}$  and that has 28 or more carbon atoms, and

(D) water.

### 3. Detailed Explanation of the Invention

[Field of Industrial Application]

The present invention pertains to a microemulsion that is formed by using a nonionic surfactant and that can stably contain a large quantity of oil at a wide temperature range, and it is useful in, for example, the pharmaceutical and cosmetic fields.

[Prior Art]

The following are kinds of microemulsions that have been known. A first kind is prepared by using a conventional nonionic surfactant and oil, and a second kind is prepared by using an anionic surfactant with lipophilic nonionic surfactant or electrolyte in combination. /2

The first kind is based upon the phenomenon that, when a hydrocarbon, such as cyclohexane, n-heptane, etc., is added to an

aqueous solution of a nonionic surfactant, such as iso-  
 $R_nC_6H_4O(CH_2CH_2O)_mH$ , etc., and the temperature of the mixture is  
increased, there appears a temperature range in which the soluble  
quantity of the hydrocarbon (oil) suddenly increases prior to the  
cloud point of the nonionic surfactant (Shinoda Kozo, pp.209-225,  
Solution and Solubility, Maruzen). It has been known that, in  
the Iw range from the solubilization limit temperature to the  
cloud point in the phase diagram, the solubility of oil into the  
water phase increases dramatically, thus forming what is called a  
microemulsion. However, the previously known microemulsions that  
are nonionic surfactant-hydrocarbon systems and that have  
increased oil solubility (in the Iw range) have a shortcoming in  
that they can exist only in an extremely narrow temperature range  
(several °C to 10 °C or thereabouts) in which the hydrophilic-  
lipophilic balance of the systems is maintained, and, outside of  
this range, the systems immediately or over time become opaque  
and eventually separate into water and oil. Consequently, it is  
difficult to use them for cosmetics or pharmaceutical products.

With respect to the second kind, an electrolyte is added to  
a combination of a lipophilic nonionic surfactant and a specific  
anionic surfactant or to a combination of a lipophilic nonionic  
surfactant and an ionic surfactant, and the second kind utilizes  
the fact that, in this composition, the soluble quantity of a  
hydrocarbon (oil) increases dramatically in an extremely narrow  
ratio range in which the hydrophilicity and lipophilicity of the  
system is balanced (Shinoda Kozo, Saijo Hiroyuki, pp.308-314, 35,

1986, Japanese Patent Published Unexamined Application 58-128311, Published Unexamined Application 58-131127.) Here, the problem of stability in relation to temperature is solved, but the composition at which the microemulsion can exist stably is still extremely limited; consequently, this kind poses a concern that the formulas of actual products will be restricted or become complex.

[Problems that the Invention Intends to Solve]

For these reasons, the use of microemulsions for cosmetics and pharmaceutical products that are intended for use at normal temperature is considered to be difficult from the viewpoint of stability with respect to the first method and from the viewpoint of formulas with respect to the second method. However, the characteristic of microemulsions, that is, the ability to dissolve uniformly a large quantity of oil with a small amount of a hydrophilic nonionic surfactant, is very useful, and it has been a challenge for researchers to develop microemulsions that have high thermal stability and that allow a wide range of formulas.

The inventors of this application have found through the studies they conducted up to now that, even with the use of hydrophilic nonionic surfactants, if the specified oil, that is, the oil having a number of carbon atoms that is larger than the value set according to the inorganicity, is used, stable microemulsions can be obtained. However, regarding oils that are out of this specification, that is, low molecular oils, such as

cyclohexane, n-heptane, isopropyl myristate, dibutyl sebacate, etc., it is difficult to obtain stable microemulsions even with the use of hydrophilic nonionic surfactants. However, when the application of microemulsions to cosmetics and pharmaceutical products, particularly to pharmaceutical products, is considered, it is very useful to blend stably and also in large quantities such oils as isopropyl myristate and dibutyl sebacate that effectively dissolve medicines.

In view of this situation, the present inventors researched extensively to obtain microemulsions that show good thermal stability with low molecular oils, such as cyclohexane, n-heptane, isopropyl myristate, dibutyl sebacate, etc. As a result, they found a surprising fact that, even with the use of commonly employed hydrophilic nonionic surfactants, microemulsions that are thermally stable at a wide range of temperatures can be obtained easily by adding, to the aforesaid kinds of oils, a small quantity of oil whose number of carbon atoms and inorganicity according to the organic conceptual graph (Organic Conceptual Graph, Koda Yoshio, Sankyo Shuppan, 1984) are specified and, as a result, they attained the present invention.

[Means of Solving the Problems]

The present invention pertains to a microemulsion that contains the following components (A), (B), (C), and (D), the quantity ratio of oil B to oil C being in the range of 1 : 0.001 to 1 : 0.7 and the quantity ratio of the nonionic surfactant to oils (B) and (C) being in the range of 1 : 0.5 to 1 : 7, and that

/3



has an average particle size of 0.01 to 0.1  $\mu\text{m}$ :

(A) a hydrophilic nonionic surfactant,

(B) one or more kind of oil selected from a group consisting of oil that has an inorganic value of 0 according to the organic conceptual graph and that, at the same time, has 5  $\leq$  number of carbon atoms  $\leq 14$ , oil that has  $0 < \text{inorganic value} \leq 20$  and  $6 \leq$  number of carbon atoms  $\leq 15$ , oil that has  $20 < \text{inorganic value} \leq 50$  and  $7 \leq$  number of carbon atoms  $\leq 16$ , oil that has  $50 < \text{inorganic value} \leq 100$  and  $8 \leq$  number of carbon atoms  $\leq 17$ , oil that has  $100 < \text{inorganic value} \leq 150$  and  $10 \leq$  number of carbon atoms  $\leq 18$ , oil that has  $150 < \text{inorganic value} \leq 200$  and  $12 \leq$  number of carbon atoms  $\leq 19$ , oil that has  $200 < \text{inorganic value} \leq 250$  and  $14 \leq$  number of carbon atoms  $\leq 20$ , and oil that has  $250 < \text{inorganic value}$  and  $16 \leq$  number of carbon atoms  $\leq 21$ ,

(C) one or more kind of oil selected from a group consisting of oil that has an inorganic value of 0 according to the organic conceptual graph and that has 16 or more carbon atoms, oil that has  $0 < \text{inorganic value} \leq 20$  and that has 17 or more carbon atoms, oil that has  $20 < \text{inorganic value} \leq 50$  and that has 19 or more carbon atoms, oil that has  $50 < \text{inorganic value} \leq 100$  and that has 20 or more carbon atoms, oil that has  $100 < \text{inorganic value} \leq 150$  and that has 22 or more carbon atoms, oil that has  $150 < \text{inorganic value} \leq 200$  and that has 24 or more carbon atoms, and oil that has  $200 < \text{inorganic value}$  and that has 28 or more carbon atoms, and

(D) water.

The average particle sizes presented here are all measured by dynamic optical scattering, more specifically, measured with an NICOMP-270 (manufactured by HIAC/ROYCO Co.)

The following explains the configuration of the present invention in more detail.

The nonionic surfactant employed in the present invention must be hydrophilic due to the need for obtaining an oil-in-water microemulsion, but there are no other requirements, and any common nonionic surfactants can be employed. Some concrete examples include polyoxyethylene (hereinafter referred to as POE) sorbitan fatty acid esters, such as POE sorbitan monooleate, etc.; POE sorbitol fatty acid esters, such as POE sorbitol monooleate, etc.; POE glycerol fatty acid esters, such as POE glycerol monostearate, POE glycerol monoisostearate, etc.; POE fatty acid esters, such as POE monooleate, POE distearate, POE dioleate, etc.; POE alkyl ethers, such as POE oleyl ether, POE stearyl ether, POE behenyl ether, POE 2-octyldodecyl ether, POE 2-hexyldecyl ether, POE 2-heptylundecyl ether, POE 2-decyltetradecyl ether, POE 2-decylpentadecyl ether, POE colestanol ether, etc.; POE alkylphenyl ethers, such as POE octylphenyl ether, POE nonylphenyl ether, etc.; pluronic types; POE-POP alkyl ethers, such as POE POP cetyl ether, POE POP 2-decyltetradecyl ether, etc.; POE castor oils or hardened castor oil derivatives, such as POE castor oil, etc.; POE beeswax-lanolin derivatives, such as POE sorbitol beeswax, etc.;

polyglycerol monoalkyl esters and monoalkyl ethers; and sucrose fatty acid esters, such as sucrose monooleate, etc.

These nonionic surfactants are used singly or in combination so that the HLB (hydrophilic/lipophilic balance) value becomes 10 or more. It is also possible to use these nonionic surfactants with other lipophilic nonionic surfactants as long as the HLB of the mixture is 10 or more.

To set the oil content of the microemulsion of the present invention to 1 : 2 or higher in terms of the ratio of the nonionic surfactant to the oil, it is preferable for the nonionic surfactant to be an aliphatic hydrocarbon whose lipophilic group has 16 or more carbon atoms. Furthermore, to set the oil content of the emulsion to 1 : 2.5 or higher in terms of the ratio of the nonionic surfactant to the oil, it is preferable for the number of carbon atoms of the lipophilic group to be 20 or more and for the aliphatic hydrocarbon to contain branches or double bonds. /4

Oil (B) used in the present invention is one or more kind of oil selected from a group consisting of oil that has an inorganic value of 0 according to the organic conceptual graph and that, at the same time, has  $5 \leq$  number of carbon atoms  $\leq 14$ , oil that has  $0 < \text{inorganic value} \leq 20$  and  $6 \leq$  number of carbon atoms  $\leq 15$ , oil that has  $20 < \text{inorganic value} \leq 50$  and  $7 \leq$  number of carbon atoms  $\leq 16$ , oil that has  $50 < \text{inorganic value} \leq 100$  and  $8 \leq$  number of carbon atoms  $\leq 17$ , oil that has  $100 < \text{inorganic value} \leq 150$  and  $10 \leq$  number of carbon atoms  $\leq 18$ , oil that has  $150 < \text{inorganic value} \leq 200$  and  $12 \leq$  number of carbon atoms  $\leq 19$ , oil that has

200 < inorganic value  $\leq$  250 and 14  $\leq$  number of carbon atoms  $\leq$  20,  
 and oil that has 250 < inorganic value and 16  $\leq$  number of carbon  
 atoms  $\leq$  21. Some concrete examples of oil that has an inorganic  
 value of 0 and contains 5  $\leq$  number of carbon atoms  $\leq$  14 include  
 such hydrocarbons as n-heptane, n-octane, etc.; some examples of  
 oil that has 0 < inorganic value  $\leq$  20 and also contains 6  $\leq$  number  
 of carbon atoms  $\leq$  15 include such hydrocarbons as cyclohexane,  
 etc., and such ethers as diheptyl ether, etc.; some examples of  
 oil that has 20 < inorganic value  $\leq$  50 and also contains 7  $\leq$   
 number of carbon atoms  $\leq$  16 include diethers, such as ethylene  
 glycol dibutyl ether, etc.; some examples of oil that has 50 <  
 inorganic value  $\leq$  100 and also contains 8  $\leq$  number of carbon atoms  
 $\leq$  17 include monoesters, such as isopropyl myristate, ethyl  
 caprate, ethyl laurate, etc., and such alcohols as 2-heptyl  
 nonanol, etc.; some examples of oil that has 100 < inorganic  
 value  $\leq$  150 and also contains 10  $\leq$  number of carbon atoms  $\leq$  18  
 include fatty acids, such as isomyristic acid, isostearic acid,  
caprylic acid, etc., and dialcohol monoethers, such as ethylene  
glycol monolauryl ether, etc.; some examples of oil that has 150  
 < inorganic value  $\leq$  200 and also contains 12  $\leq$  number of carbon  
 atoms  $\leq$  19 include diesters, such as dibutyl adipate, diisopropyl  
sebacate, dibutyl sebacate, etc.; some examples of oil that has  
 200 < inorganic value  $\leq$  250 and also contains 14  $\leq$  number of  
 carbon atoms  $\leq$  20 include acid amides, such as butyl amide of  
 lauric acid, etc.; and some examples of oil that has 250 <  
 inorganic value and also contain 16  $\leq$  number of carbon atoms  $\leq$  21

include triglycerides, such as tricaproin, etc., and these are employed singly or in combination of two or more in the present invention.

Oil (C) used in the present invention is one or more kind of oil selected from a group consisting of oil that has an inorganic value of 0 according to the organic conceptual graph and that has 16 or more carbon atoms, oil that has  $0 < \text{inorganic value} \leq 20$  and that has 17 or more carbon atoms, oil that has  $20 < \text{inorganic value} \leq 50$  and that has 19 or more carbon atoms, oil that has  $50 < \text{inorganic value} \leq 100$  and that has 20 or more carbon atoms, oil that has  $100 < \text{inorganic value} \leq 150$  and that has 22 or more carbon atoms, oil that has  $150 < \text{inorganic value} \leq 200$  and that has 24 or more carbon atoms, and oil that has  $200 < \text{inorganic value}$  and that has 28 or more carbon atoms. Of these oils, those that assume a liquid form at room temperature are preferable, but solids also pose no problem here if they are dissolved in the oil phase, thus being in a liquid state. Some concrete examples of oil that has an inorganic value of 0 and contains 16 or more carbon atoms include such hydrocarbons as liquid paraffin, squalane, pristan, paraffin, vaseline, etc.; some examples of oil that has  $0 < \text{inorganic value} \leq 20$  and also contains 17 or more carbon atoms include such unsaturated hydrocarbons as squalene, etc.; some examples of oil that has  $20 < \text{inorganic value} \leq 50$  and also contains 19 or more carbon atoms include diethers, such as ethylene glycol dinonylether, etc.; some examples of oil that has  $50 < \text{inorganic value} \leq 100$  and also contains 20 or more carbon

atoms include monoesters, such as cetyl isooctanoate, octyldodecyl myristate, butyl stearate, decyl oleate, oleyl oleate, etc.; some examples of oil that has  $100 < \text{inorganic value} \leq 150$  and also contains 22 or more carbon atoms include glyceryl dialkyl ethers, such as glyceryl dioleyl ether, etc.; some examples of oil that has  $150 < \text{inorganic value} \leq 200$  and also contains 24 or more carbon atoms include diesters, such as di-2-heptylundecyl adipate, di-2-ethylhexyl sebacate, etc.; and some examples of oil that has  $200 < \text{inorganic value}$  and also contains 28 or more carbon atoms include various vegetable oils and animal fats, such as avocado oil, camellia oil, turtle oil, macademian nut oil, corn oil, mink oil, olive oil, rapeseed oil, egg yoke oil, sesame seed oil, parsic oil, wheat germ oil, sasanqua oil, castor oil, linseed oil, safflower oil, cottonseed oil, perilla oil, soybean oil, peanut oil, tea seed oil, kaya oil, rice-bran oil, Chinese wood oil, Japanese tung oil, jojoba oil, germ oil, cacao oil, palm oil, etc. These are used singly or in combination /5 of two or more in the present invention.

The microemulsion of the present invention contains oil B and oil C in a quantity ratio of 1 : 0.001 to 1 : 0.7, and it can contain the hydrophilic nonionic surfactant in an amount of 0.1 to 30 %, oil in an amount of 0.1 to 60 %, and water in an amount of 20 to 99.8 %. The ratio of the nonionic surfactant to the oils is 1 : 0.5 to 1 : 7, and the average particle size is 0.01 to 0.1  $\mu\text{m}$ .

The main characteristic of the microemulsion of the present invention is its stability over time at a wide temperature range, and, as long as it is used below the cloud point, it does not become cloudy nor separate when it is subjected to any conventional stability tests. In addition, because a large quantity of oil can be blended stably with a far less amount of a hydrophilic nonionic surfactant compared to prior solubilization systems, it is considered to be highly safe.

It is possible to formulate this type of microemulsion with emulsifiers that can apply high shear forces, an example of which is a high-pressure homogenizer (especially under high pressure). With this method in general, however, unless the quantity of the nonionic surfactant in relation to the oil is large, good microemulsion cannot be obtained. Furthermore, it is also difficult to obtain a microemulsion having a particle size of  $0.05\ \mu\text{m}$  or less with this method.

In contrast to this, the preparation of the microemulsion of the present invention is carried out by bringing the temperature of the system above its solubilization limit temperature and subsequently by cooling the system afterwards, and this method does not require the use of any special emulsifiers and can readily formulate microemulsion if a simple agitator and a temperature-controllable tank are available. Moreover, by changing the ratio of the emulsifying agent and the oil, the average particle size of the microemulsion can be controlled with precision (see the working examples), and a microemulsion having

an average particle size of 0.05  $\mu\text{m}$  or less can be formulated easily. As seen in the foregoing, the feature of the present method is that, without relying on shear force, it can readily formulate more stable systems, and, at the same time, it can realize labor-saving in its manufacturing process.

In addition to the nonionic surfactants, oil, and water, the microemulsion of the present invention can contain various other components. Of these components, cited as water-phase components are methyl alcohol, ethyl alcohol, propyl alcohol, isopropyl alcohol, ethylene glycol, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, glycerol, sorbitol, mannitol, diethylene glycol, dipropylene glycol, polyethylene glycol, sorbitan, sorbitol [sic], maltitol, maltotriose, mannitol [sic], sodium hyaluronate, etc., and, for the formulation of actual products, any of these can be selected and used appropriately.

To the products to which the microemulsion of the present invention is applied, perfumes and coloring agents as well as powders, preservatives, medicines, thickeners, ultraviolet absorbents, chelating agents, other kinds of oils, other kinds of surfactants, activator aids, etc., can be added as appropriate.

[Effects of the Invention]

As explained in detail in the foregoing, the present invention pertains to a microemulsion that is comprised of a hydrophilic nonionic surfactant and specific types of oils, with a considerable improvement in thermal stability, which was considered to be difficult with prior microemulsions.



Furthermore, because it makes it possible to blend oil stably with a far less amount of a nonionic surfactant compared to the prior solubilization systems, it can be considered to be highly practical from the standpoint of safety and functionality. In the industrial field, it is also highly useful owing to its effectiveness. Because of the advantages that the present invention has, it is particularly applicable to water-based products, such as liquid cleaners, shampoos, hair tonics, hair lotions, aftershave lotions, body lotions, hair oils, emollient oils, cosmetic lotions, cleansing oils, aerosol products, deodorizing agents, medicinal liquids, bath liquids, etc.

[Working Examples]

The following explains the microemulsion pertaining to the present products [sic], referring to working examples and comparative examples. The present invention is in no way restricted by these examples.

[Working Examples 1 to 14]

Into a beaker, 10 % by weight of POE(15) 2-octyldodecyl ether as the nonionic surfactant, 0.5 % by weight of squalane, one of the oils listed in the table (see the table for the organic value and number of carbon atoms), and 69.5 % by weight of water were placed and heated to 95 °C, and, after the mixture was stirred, it was cooled down to room temperature. Immediately after this and again 3 months afterwards, the condition of the mixture was evaluated, and the results are shown in Table 1. The evaluations were conducted at 0 °C, 25°C, and 40 °C, and ◦ was

/6

assigned to those microemulsions that were transparent at any of these temperatures even after 3 months, thus indicating that they were stable microemulsions, whereas those that became opaque and separated immediately or over time were given X.

TABLE 1

	Names of Oils	Evaluation	
		Immediately	3 mos. later
Working			
Example 1	n-heptane	o	o
2	n-octane	o	o
3	cyclohexane	o	o
4	diheptyl ether	o	o
5	isopropyl myristate	o	o
6	ethyl caprate	o	o
7	ethyl laurate	o	o
8	2-heptylnonanol*	o	o
9	isostearic acid*	o	o
10	dibutyl adipate	o	o
11	diisopropyl sebacate	o	o
12	dibutyl sebacate	o	o
13	butyl amid of myristic acid	o	o
14	tricaproin	o	o

For those marked with \*), 10 % by weight of POE(25) 2-octyldodecyl ether was used as the nonionic surfactant due to the cloud point.

As is evident from Table 1, Working Examples 1 to 14 prepared according to the present invention all yielded good microemulsions.

[Comparative Examples 1 to 14]

Using 10 % by weight of POE(20) 2-decyltetradecyl ether as the nonionic surfactant, 10 % by weight of one of the oils in Table 2 (see the table for the organic value and number of carbon

atoms), and 80 % by weight of water, Comparative Examples were formulated and evaluated in the same manner as in Working Examples 1 to 14, except that the evaluations of changes over time were conducted one day after the formulation.

TABLE 2

	Names of Oils	Evaluation	
		Immediately	3 mos. later
Comparative			
Example 1	n-heptane	x	x
2	n-octane	x	x
3	cyclohexane	x	x
4	diheptyl ether	x	x
5	isopropyl myristate	o	x
6	ethyl caprate	x	x
7	ethyl laurate	x	x
8	2-heptylnonanol*	x	x
9	isostearic acid*	x	x
10	dibutyl adipate	x	x
11	diisopropyl sebacate	x	x
12	dibutyl sebacate	x	x
13	butyl amid of myristic acid	o	x
14	tricaproin	o	x

For those marked with \*), 10 % by weight of POE(25) 2-octyldodecyl ether was used as the nonionic surfactant due to the cloud point. As is evident from Table 2, Comparative Examples 1 to 14 did not yield stable emulsions.

As seen in Tables 1 and 2, the present invention's excellent /7 effect of using oil having a specific inorganic value and number of carbon atoms was proved.

[Working Examples 15 to 18]

To 10 % by weight of POE(14) 2-octadodecyl ether (A), an oil mixture (B) of isopropyl myristate and squalane (in a ratio of 1

to 0.1) and refined water were added according to the ratios shown in Table 3, and the entire mixture was heated above the solubilization limit temperature (95 °C) and subsequently cooled to room temperature while it was stirred, thereby obtaining microemulsions. As shown in Table 3, the average particle size of the microemulsions increased as the ratio of the oil to the surfactant increased. Since there is regularity in this increase ratio, microemulsions having any given average particle sizes can be formulated easily by changing the quantity ratio of the surfactant to the oil.

TABLE 3 (% in the table is % by weight)

	(A)	(B)	refined water	average particle size
Example 15	10 %	10 %	80 %	22 nm
16	10 %	20 %	70 %	43 nm
17	10 %	30 %	60 %	64 nm
18	10 %	40 %	50 %	85 nm

[Working Example 19]

#### Cleansing Jelly

	(parts by weight)
1) isopropyl myristate	44.5
2) squalane	0.5
3) POE(14) 2-octyldodecyl ether	9.0
4) perfume	appropriate amount
5) preservative	appropriate amount
6) water	41.0
7) propylene glycol	5.0

After ingredients 1 to 5 were mixed and heated to 85 °C and then cooled while being stirred, ingredients 6 and 7 were added when the temperature dropped to 70 °C. The mixture was further stirred and cooled to room temperature, thereby yielding a

translucent jelly-form cleansing jelly.

The average particle size of the oil droplets in the obtained cleansing jelly was found to be 0.1  $\mu\text{m}$  when it was measured by dynamic optical scattering.

This cleansing jelly had a high cleansing effect and could be washed off easily with water, and the feeling it gave when it was used was also good.

[Working Example 20]    Aqueous transparent medication for external application

	(parts by weight)
1) dexamethasone acetate	0.025
2) ethyl laurate	3.475
3) cetyl isooctate	0.5
4) POE(14) 2-decyltetradecyl ether	2.0
5) preservative	appropriate amount
6) water	89.0
7) glycerol	5.0

Ingredients 1 to 5 were mixed and heated to 70 °C to dissolve them. This mixture was added to ingredients 6 and 7, which had been mixed and heated to 70 °C, and the mixture was cooled to room temperature while it was stirred, thereby yielding an external-use aqueous transparent medication of dexamethasone acetate, which is a medicine that is hard to dissolve in water.

The average particle size of the oil droplets in the obtained external-use medicine was found to be 0.04  $\mu\text{m}$  when it was measured by dynamic optical scattering.

[Working Example 21]    Aqueous translucent medication for  
external application

/8

	(parts by weight)
1) chlotrimazole	1.0
2) dibutyl sebacate	11.0
3) cetyl isooctate	2.5
4) squalane	0.5
5) POE(16) 2-octyldodecyl ether	5.0
6) water	80.0

Ingredients 1 to 5 were mixed and heated to 75 °C, and the mixture was then added to ingredient 6, which had been heated to 75°C. Thereafter, the mixture was stirred and cooled to room temperature, thereby yielding an aqueous translucent external-use medication of chlotrimazole, which medication looked clear.

The average particle size of the oil droplets in the obtained aqueous transparent [sic] external-use medication was found to be 0.07  $\mu\text{m}$  when it was measured by dynamic optical scattering.

[Working Example 22]    Aqueous translucent medication for  
external use

	(parts by weight)
1) indomethacin	1.0
2) dibutyl phthalate	8.0
3) isopropyl myristate	10.0
4) squalane	2.0
5) POE(60) hardened castor oil	7.0
6) water	72.0

Ingredients 1 to 5 were mixed and heated to 70 °C to dissolve them. To this mixture was added ingredient 6, which had been heated to 70 °C, while the mixture was stirred, thereby emulsifying it. This emulsion was emulsified at 700 atmospheric pressure at 30 °C with a high-pressure homogenizer, thereby

obtaining an aqueous translucent external-use medication of indomethacin, which medication looked clear.

The average particle size of the oil droplets in the obtained aqueous transparent external-use medication was found to be 0.08  $\mu\text{m}$  when it was measured by dynamic optical scattering.

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭63-126543

⑪ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)5月30日

B 01 J 13/00  
A 61 K 7/00  
9/06  
9/10

3 0 7

8317-4G  
7306-4C  
D-6742-4C  
T-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑭ 発明の名称 マイクロエマルション

⑮ 特 願 昭61-274530

⑯ 出 願 昭61(1986)11月18日

⑰ 発 明 者 友 政 哲 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

⑱ 発 明 者 河 内 み ゆ き 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

⑲ 発 明 者 中 島 英 夫 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

⑳ 出 願 人 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

マイクロエマルション

## 2. 特許請求の範囲

下記イ)、ロ)、ハ)およびニ)を含有し、かつ油ロ)、油ハ)の量比が1:0.001~1:0.7であり、非イオン性界面活性剤と油ロ)およびハ)との量比が1:0.5~1:7であり、平均粒子径が0.01~0.1μmであることを特徴とするマイクロエマルション。

イ)親水性の非イオン性界面活性剤

ロ)有機概念図上の無機性が0でかつ炭素数が5≤炭素数≤14の油、0<無機性≤20でかつ炭素数が6≤炭素数≤15の油、20<無機性≤50でかつ炭素数が7≤炭素数≤16の油、50<無機性≤100でかつ炭素数が8≤炭素数≤17の油、100<無機性≤150でかつ炭素数が10≤炭素数≤18の油、150<無機性≤200でかつ炭素数が12≤炭素数≤19の油、200<無機性

≤250でかつ炭素数が14≤炭素数≤20の油、250<無機性でかつ炭素数が16≤炭素数≤21の油の1種または2種以上

ハ)有機概念図上の無機性が0でかつ炭素数が16以上の油、0<無機性≤20でかつ炭素数が17以上の油、20<無機性≤50でかつ炭素数が19以上の油、50<無機性≤100でかつ炭素数が20以上の油、100<無機性≤150でかつ炭素数が22以上の油、150<無機性≤200でかつ炭素数が24以上の油、200<無機性でかつ炭素数が28以上の油の1種または2種以上

ニ)水

## 3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、非イオン性界面活性剤を用いてなる広い温度範囲で油分を多量に安定配合し得るマイクロエマルションに関するものであり、例えば医薬品、化粧品などの分野に利用される。

〔従来の技術〕



従来、知られているマイクロエマルションは、つぎのようなものである。即ち、第1は通常の非イオン性界面活性剤と油を用いて得られるもの、第2はアニオン性界面活性剤と、親油性非イオン性界面活性剤あるいは電解質を組合せて用いたものである。

第1は、 $\text{iso-R}_9\text{C}_8\text{H}_4\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_9\text{H}$ などの非イオン性界面活性剤の水溶液に、シクロヘキサン、*n*-ヘプタンなどの炭化水素を加え、温度を上げていくと、非イオン性界面活性剤の曇点の手前で、炭化水素(油)の可溶化量が急激に増大する領域が現れるというものである(磯田耕三、209~225、溶液と溶解度、丸善)。相図に示される可溶化限界温度から曇点までの1 $\phi$ 領域では、水相中への油の溶解度が劇的に増大し、いわゆるマイクロエマルションを形成していることが知られている。しかし、従来から検討されている非イオン性界面活性剤-炭化水素系で得られる、油の可溶化量が増大したマイクロエマルション(1 $\phi$ 領域)は、その系の親水-親油バランスが

保たれた非常に狭い温度範囲(数度~10℃程度)でしか存在せず、この範囲外では系は直ちに、または経時で白濁し、やがて水と油に分離してしまうという欠点を有する。このため、化粧品や医薬品への応用は非常に困難である。

第2は、親油性非イオン性界面活性剤と特定のアニオン性界面活性剤、あるいは親油性非イオン性界面活性剤とイオン性界面活性剤の組合せに電解質を加えて、その組成の中から、系の親水-親油バランスがつりあった非常に狭い比率の範囲で、炭化水素(油)の可溶化量が急激に増大する領域を利用しようとするものである(磯田耕三、西條宏之、308~314、35、1986、特開昭58-128311、特開昭58-131127)。ここでは、温度に対する安定性については解決されているが、やはりマイクロエマルションが安定に存在できる組成が非常に限られており、実際の製品系では処方限定されてしまう、あるいは複雑化してしまうという懸念がある。

[発明が解決しようとする問題点]

このため、通常の温度での使用を目的とした化粧品や医薬品にマイクロエマルションを用いることは、第1の方法では安定性の観点から困難とされ、第2の方法では処方面から問題視されていた。しかし、少ない親水性非イオン性界面活性剤量で、多くの油を均一に溶解し得るマイクロエマルションの特性は大変有用であり、温度安定性が高く、また処方巾の広いマイクロエマルションの完成は研究者の課題とされていた。

本発明者らは現在までの研究において、親水性非イオン性界面活性剤を用いても、限定された油すなわち油の炭素数が無機性に応じて定められた値よりも大きいものを用いることによって、安定なマイクロエマルションを得ることができることを発見した。しかし、この限定から外れた油、すなわちシクロヘキサン、*n*-ヘプタンや、ミリスチン酸イソプロピルやセバチン酸ジブチルのような低分子量の油については、親水性非イオン性界面活性剤を用いても安定なマイクロエマルションを得ることは困難であった。しかしマイクロエマ

ルションの化粧品や医薬品、とくに医薬品への応用という観点に立ったときには、薬剤を溶解するのに有効なミリスチン酸イソプロピルやセバチン酸ジブチルのような各種油を安定に、しかも大量に配合することは、大変有用なことである。

かかる現状に鑑み、本発明者らは、シクロヘキサン、*n*-ヘプタン、ミリスチン酸イソプロピル、セバチン酸ジブチルのような低分子量の油についても、温度安定性のすぐれたマイクロエマルションを得るべく鋭意研究を行った結果、通常用いられる親水性非イオン性界面活性剤によっても、かかる油に対し、炭素数及び有機概念図(有機概念図、甲田哲生著、三共出版、1984年)上の無機性が限定された油を少量加えることにより、恐くべきことに、非常に広い温度範囲に亘って安定なマイクロエマルションが容易に得られることを見出し、望むべき本発明を完成するに至ったのである。

[問題点を解決するための手段]

すなわち本発明は、(下記イ)、ロ)、ハ)お

よび二)を含有し、かつ油ロ)、油ハ)の量比が1:0.001~1:0.7であり、非イオン性界面活性剤と油ロ)およびハ)との量比が1:0.5~1:7であり、平均粒子径が0.01~0.1 $\mu$ mであることを特徴とするマイクロエマルジョンである。

イ)親水性の非イオン性界面活性剤

ロ)有機概念図上の無機性が0でかつ炭素数が5 $\leq$ 炭素数 $\leq$ 14の油、0<無機性 $\leq$ 20でかつ炭素数が6 $\leq$ 炭素数 $\leq$ 15の油、20<無機性 $\leq$ 50でかつ炭素数が7 $\leq$ 炭素数 $\leq$ 16の油、50<無機性 $\leq$ 100でかつ炭素数が8 $\leq$ 炭素数 $\leq$ 17の油、100<無機性 $\leq$ 150でかつ炭素数が10 $\leq$ 炭素数 $\leq$ 18の油、150<無機性 $\leq$ 200でかつ炭素数が12 $\leq$ 炭素数 $\leq$ 19の油、200<無機性 $\leq$ 250でかつ炭素数が14 $\leq$ 炭素数 $\leq$ 20の油、250<無機性でかつ炭素数が16 $\leq$ 炭素数 $\leq$ 21の油の1種または2種以上

ハ)有機概念図上の無機性が0でかつ炭素数が16以上の油、0<無機性 $\leq$ 20でかつ炭素数が

17以上の油、20<無機性 $\leq$ 50でかつ炭素数が19以上の油、50<無機性 $\leq$ 100でかつ炭素数が20以上の油、100<無機性 $\leq$ 150でかつ炭素数が22以上の油、150<無機性 $\leq$ 200でかつ炭素数が24以上の油、200<無機性でかつ炭素数が28以上の油の1種または2種以上

ニ)水

なお、ここで用いられる平均粒子径は、全ての動的散乱法により測定されたものであり、具体的にはNICOMP-270(HIAC/ROYCO社製)によって測定したものである。

以下、本発明の構成について詳述する。

本研究において用いられる非イオン性界面活性剤としては、水中油型のマイクロエマルジョンを得る必要から、親水性でなければならないが、それ以外は通常の非イオン性界面活性剤を用いることができる。具体的に例を挙げると、ポリオキシエチレン(以下、POEという)ソルビタンモノオレート等のPOEソルビタン脂肪酸エステル

類、POEソルビットモノオレート等のPOEソルビット脂肪酸エステル類、POEグリセリンモノステアレート、POEグリセリンモノイソステアレート等のPOEグリセリン脂肪酸エステル類、POEモノオレート、POEジステアレート、POEジオレート等のPOE脂肪酸エステル類、POEオレイルエーテル、POEステアイルエーテル、POEベヘニルエーテル、POE2-オクチルドデシルエーテル、POE2-ヘキシルデシルエーテル、POE2-ヘプチルウンデシルエーテル、POE2-デシルテトラデシルエーテル、POE2-デシルペンタデシルエーテル、POEコレスタノールエーテル等のPOEアルキルエーテル類、POEオクチルフェニルエーテル、POEノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類、アルコニック型類、POE・POPセチルエーテル、POE・POP2-デシルテトラデシルエーテル等のPOE・POPアルキルエーテル類、POEヒマシ油等のPOEヒマシ油または硬化ヒマシ油誘導体、POEソル

ビットミツロウ等のPOEミツロウ・ラノリン誘導体、ポリグリセリンモノアルキルエステルおよびモノアルキルエーテル類、ショ糖モノオレイン酸エステル等のショ糖脂肪酸エステル類等が挙げられる。

これら非イオン性界面活性剤の1種または2種以上の組合せにおいて非イオン性界面活性剤のHLBが10以上で用いられる。またこれら非イオン性界面活性剤と、これら以外の親油性非イオン性界面活性剤を組合せた場合でも、混合したときのHLBが10以上であれば差し支えない。

なお、本発明によるマイクロエマルジョンの油の含有率を、非イオン性界面活性剤:油の比で1:2もしくはそれ以上にするためには、非イオン性界面活性剤の親油基の構造は、親油基の炭素数が16以上の脂肪酸炭化水素が好ましい。さらにマイクロエマルジョンの油の含有率を、非イオン性界面活性剤:油の比で1:2.5以上にするためには、親油基の炭素数は20以上であり、脂肪酸炭化水素が、分枝あるいは二重結合を含むものが

よい。

本発明に用いられる油(7)は、有機概念図上の無機性が0でかつ炭素数が5≦炭素数≦14の油、0<無機性≦20でかつ炭素数が6≦炭素数≦15の油、20<無機性≦50でかつ炭素数が7≦炭素数≦16の油、50<無機性≦100でかつ炭素数が8≦炭素数≦17の油、100<無機性≦150でかつ炭素数が10≦炭素数≦18の油、150<無機性≦200でかつ炭素数が12≦炭素数≦19の油、200<無機性≦250でかつ炭素数が14≦炭素数≦20の油、250<無機性でかつ炭素数が16≦炭素数≦21の油の1種または2種以上である。具体的な例としては無機性が0でかつ炭素数が5≦炭素数≦14の油としては例えば、n-ヘプタン、n-オクタン等の炭化水素類等、0<無機性≦20でかつ炭素数が6≦炭素数≦15の油としては例えば、シクロヘキサンなどの炭化水素類、ジヘプチルエーテル等のエーテル類等、20<無機性≦50でかつ炭素数が7≦炭素数≦16の油としては例えば、エチレング

リコールジブチルエーテル等のジエーテル類等、50<無機性≦100でかつ炭素数が8≦炭素数≦17の油としては例えば、ミリスチン酸イソプロピル、エチルカブレート、エチラウレート等のモノエステル類、2-ヘプチルノナール等のアルコール類等、100<無機性≦150でかつ炭素数が10≦炭素数≦18の油としては例えば、イソミリスチン酸、イソステアリン酸、カプリン酸等の脂肪酸類、エチレングリコールモノラウリルエーテル等のジアルコールモノエーテル類等、150<無機性≦200でかつ炭素数が12≦炭素数≦19の油としては例えば、アジピン酸ジブチル、セバチン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジブチル等のジエステル類等、200<無機性≦250でかつ炭素数が14≦炭素数≦20の油としては例えば、ラウリン酸ブチルアミド等の酸アミド類等、250<無機性でかつ炭素数が16≦炭素数≦21の油としては例えば、トリカブロン等のトリグリセライド類等が挙げられ、これらを一種または二種以上用いるものである。

本発明に用いられる油(8)は、有機概念図上の無機性が0でかつ炭素数が16以上の油、0<無機性≦20でかつ炭素数が17以上の油、20<無機性≦50でかつ炭素数が19以上の油、50<無機性≦100でかつ炭素数が20以上の油、100<無機性≦150でかつ炭素数が22以上の油、150<無機性≦200でかつ炭素数が24以上の油、200<無機性でかつ炭素数が28以上の炭素数をもつ油の1種または2種以上である。これらは、室温で液体状態のものがよいが、固体であっても油相中で溶解されて液体状態になっていれば差し支えない。具体的な例としては、無機性が0でかつ炭素数が16以上の油としては例えば、流動パラフィン、スクワラン、プリスタン、パラフィン、ワセリン等の炭化水素、0<無機性≦20でかつ炭素数が17以上の油としては例えば、スクワレン等の不飽和炭化水素類、ジデシルエーテル等のエーテル類等、20<無機性≦50でかつ炭素数が19以上の油としては例えば、エチレングリコールジノニルエーテル等の

ジエーテル類等、50<無機性≦100でかつ炭素数が20以上の油としては例えば、イソオクタン酸セチル、ミリスチン酸オクチルデシル、ステアリン酸アチル、オレイン酸デシル、オレイン酸オレイル等のモノエステル類等、100<無機性≦150でかつ炭素数が22以上の油としては例えば、グリセリルジオレイルエーテル等のグリセリルジアルキルエーテル類等、150<無機性≦200でかつ炭素数が24以上の油としては例えば、アジピン酸ジ-2-ヘプチルウンデシル、セバチン酸ジ-2-エチルヘキシル等のジエステル類等、200<無機性でかつ炭素数が28以上の油としては例えばアボガド油、ツバキ油、タートル油、マカデミアナッツ油、トウモロコシ油、ミンク油、オリーブ油、ナタネ油、卵黄油、ゴマ油、バーシク油、小麦胚芽油、サザンカ油、ヒマシ油、アマニ油、サフラワー油、綿実油、エノ油、大豆油、落花生油、茶実油、カヤ油、コメヌカ油、シナギリ油、日本キリ油、ホホバ油、胚芽油、カカオ脂、ヤシ油等の植物、動物油脂類等が挙げら

れ、これらを一種または二種以上用いるものである。

本発明におけるマイクロエマルションは、油(ロ)、油ハ)の量比が1:0.001~1:0.7であり、親水性非イオン性界面活性剤を0.1~30%、油を0.1~60%、水を20~99.8%を含有しうる。また非イオン性界面活性剤と油の比率は、1:0.5~1:7であり、平均粒子径は0.01~0.1 $\mu$ mである。

本発明によるマイクロエマルションの特徴は、広い温度範囲における経時安定性にあり、最点以下で用いる限り、通常のいかなる安定性試験によっても、白濁や分離をおこすことはない。加えて、従来の可溶化系に対して遙かに少量の親水性非イオン性界面活性剤で大量の油を安定に配合できるため、安全性の頗る高いものであるということが出来る。

かかるマイクロエマルションは、強力な剪断力を与え得る乳化機、例えば高圧ホモジナイザー(特に高圧下において)を用いても調製が可能で

あるが、この方法では一般に油に対する非イオン性界面活性剤の量を多くしないと良好なマイクロエマルションを得ることはできない。またかかる方法によって、0.05 $\mu$ m以下の粒径のマイクロエマルションを得ることは容易でない。

これに対し、本マイクロエマルションを製造するにあたり、系の温度を一旦、系の可溶化限界温度以上に上げ、その後冷却する製造方法によれば、特殊な乳化機を用いる必要はなく、簡単な攪拌機と温度を制御できる槽があれば容易にマイクロエマルションを調製できるばかりでなく、乳化剤と油の量比を変えることにより、マイクロエマルションの平均粒子径を精度よくコントロールすることができ(実施例参照)、しかも0.05 $\mu$ m以下の平均粒子径を有するマイクロエマルションも容易に調製できる。このように本方法の特徴は機械的な剪断力によらず、容易にしかもより安定な系が得られる点があげられ、同時に製造工程の省力化を図れることである。

本発明のマイクロエマルションについては、非

イオン性界面活性剤、油や水の他にも、各種の成分を配合することができる。そのような成分の中でも水相成分として挙げられるものは、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-アチレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、マルチトール、マルトリオース、マンニトール、ヒアルロン酸ナトリウム等があり、実際の製品系において任意に選択して用いられるものである。

また、本発明に係わるマイクロエマルションが応用された製品には、必要に応じ、香料、色剤その他粉末、防腐剤、薬剤、増粘剤、紫外線吸収剤、キレート剤、その他の油、その他の界面活性剤、活性助剤等が適宜添加される。

#### [発明の効果]

以上詳述したごとく、本発明は親水性非イオン

性界面活性剤と特定の油からなるマイクロエマルションに関するものであり、従来のマイクロエマルションでは困難とされていた温度安定性の著しい向上が得られるとともに、従来の可溶化系に対して遙かに少量の非イオン性界面活性剤で油を安定に配合できるため、安全性や機能的な側面でも実用性の頗る高いものであるということが出来る。また、工業分野では、効率的である点で、利用価値も高い。特に、本発明はその有する利点のために、液体洗浄剤、シャンプー、ヘアートニック、ヘアローション、アフターシェアローション、ボディローション、ヘアオイル、エモリエントオイル、化粧ローション、クレンジングオイル、エアゾール製品、消臭、脱臭剤、医薬用液剤、浴剤等の水系製品に使用することができる。

#### [実施例]

次に本製品に係わるマイクロエマルションを、実施例および比較例をもって詳細に説明する。本発明はこれにより限定されるものではない。

#### [実施例1~14]

非イオン性界面活性剤として、POE(15)2-  
 オクチルドデシルエーテル10重量%と、スクワ  
 ラン0.5重量%、表中の油（無機性と炭素数は  
 表参照）20重量%と水69.5重量%をビーカー  
 に入れ、95℃に過熱し、攪拌を行なったうえで  
 室温にもどし、その直後と3ヶ月後の状態を評価  
 したものを第一表に示す。評価は、0で、25で、  
 40でとし、各温度ともに3ヶ月後でも透明感を  
 有し、あきらかにマイクロエマルジョンとして安  
 定であるものを○とし、直後または経時で白濁、  
 分離したものを×とする。

(以下 余 白)

第 一 表		評 価	
	オ イ ル 名	直 後	3 M 後
実施例1	n-ヘプタン	○	○
2	n-オクタン	○	○
3	シクロヘキサン	○	○
4	ジヘプチルエーテル	○	○
5	ミリスチン酸イソプロピル	○	○
6	エチルカプラート	○	○
7	エチルラウレート	○	○
8	2-ヘプチルノナノール =	○	○
9	イソステアリン酸 =	○	○
10	アジピン酸ジブチル	○	○
11	セバチン酸ジイソプロピル	○	○
12	セバチン酸ジブチル	○	○
13	ミリスチン酸ブチルアミド	○	○
14	トリカプロリン	○	○

※) は、各点の関係で非イオン性界面活性剤とし  
 て、POE(25)2-オクチルドデシルエーテル  
 10重量%を用いている。

第一表に示すように、本発明による実施例1～  
 14は、良好なマイクロエマルジョンが得られた。

#### [ 比較例1～14 ]

非イオン性界面活性剤を、POE(20)2-  
 テトラデシルエーテル10重量%とし、第  
 二表中の油（無機性と炭素数は表参照）10重量%  
 と水80重量%を用いた。調製方法および評価方  
 法は、実施例1～14に準ずるが、経時変化のみ  
 1日後とした。

(以下 余 白)

第 二 表		評 価	
	オ イ ル 名	直 後	1 日 後
比較例1	n-ヘプタン	×	×
2	n-オクタン	×	×
3	シクロヘキサン	×	×
4	ジヘプチルエーテル	×	×
5	ミリスチン酸イソプロピル	○	×
6	エチルカプラート	×	×
7	エチルラウレート	×	×
8	2-ヘプチルノナノール =	×	×
9	イソステアリン酸 =	×	×
10	アジピン酸ジブチル	×	×
11	セバチン酸ジイソプロピル	×	×
12	セバチン酸ジブチル	×	×
13	ミリスチン酸ブチルアミド	○	×
14	トリカプロリン	○	×

※) は、各点の関係で非イオン性界面活性剤とし  
 て、POE(25)2-オクチルドデシルエーテル  
 10重量%を用いている。第二表が示すように、  
 比較例1～14では、安定なマイクロエマルジ  
 ヨンは得られなかった。

第一表および第二表に示すように、本発明による油の無機性と炭素数が限定された油を組合せることによる優れた効果が実証された。

(以下余白)

# [ 実施例 15 ~ 18 ]

POE(14)2-オクタデシルエーテル(A) 10重量%に対し、ミリスチン酸イソプロピル：スクワラン(1：0.1)混合油(B)と精製水を第三表に示す割合加え、可溶化限界温度以上(95℃)に温度を上昇させた後、撹拌しながら室温まで冷却しマイクロエマルジョンを得た。第三表に示すように、マイクロエマルジョンの平均粒子径は、界面活性剤量に対する油の量の増加に伴い増大した。その割合には規則性があるので、界面活性剤と油の量比を変えることにより、任意の平均粒子径のマイクロエマルジョンを容易に調製することができる。

第 三 表 ( 箇中の%は重量% )

	(A)	(B)	精製水	平均粒子径
実施例15	10%	10%	80%	22nm
16	10%	20%	70%	43nm
17	10%	30%	60%	64nm
18	10%	40%	50%	85nm

## [ 実施例 19 ]

クレンジングゼリー

( 重量部 )

- 1) ミリスチン酸イソプロピル 44.5
- 2) スクワラン 0.5
- 3) POE(14)2-オクチル  
ドデシルエーテル 9.0
- 4) 香料 適量
- 5) 防腐剤 適量
- 6) 水 41.0
- 7) プロピレングリコール 5.0

1)~5)を混合して85℃に加熱し、撹拌しながら冷却後、70℃になったら6)、7)を追加する。さらに、撹拌しながら室温まで冷却し、半透明なゼリー状のクレンジングゼリーが得られた。

得られたクレンジングゼリーの油滴の平均粒子径を動的光散乱法で測定したところ0.1μmであった。

このクレンジングゼリーは洗浄効果が高く、水でも容易に流し落とすことができ、使用感も良好

なものであった。

## [ 実施例 20 ] 水性透明外用剤

( 重量部 )

- 1) 酢酸デキサメタゾン 0.025
- 2) ラウリン酸エチル 3.475
- 3) イソオクタン酸セチル 0.5
- 4) POE(14)2-デシル  
テトラデシルエーテル 2.0
- 5) 防腐剤 適量
- 6) 水 89.0
- 7) グリセリン 5.0

1)~5)を混合して70℃に加熱溶解する。これを、6)、7)を70℃で混合加熱したものに加え、撹拌しながら室温まで冷却し、水難溶性薬剤である酢酸デキサメタゾンの水性透明外用剤を得た。

得られた外用剤の油滴の平均粒子径を動的光散乱法で測定したところ0.04μmであった。

## 〔実施例21〕 水性半透明外用薬剤

(重量部)

- |                              |      |
|------------------------------|------|
| 1) クロトリマゾール                  | 1.0  |
| 2) ジブチルセバケート                 | 11.0 |
| 3) イソオクタン酸セチル                | 2.5  |
| 4) スクワラン                     | 0.5  |
| 5) POE(16)2-オクチル<br>ドデシルエーテル | 5.0  |
| 6) 水                         | 80.0 |

1)~5)を混合して75℃に加熱し、6)を75℃に加熱したものに添加した後、撹拌しながら室温まで冷却し、透明感のあるクロトリマゾールの水性半透明外用薬剤を得た。

得られた水性透明外用薬剤の油滴の平均粒子径を動的光散乱法で測定したところ0.07μmであった。

## 〔実施例22〕 水性半透明外用薬剤

(重量部)

- |                 |      |
|-----------------|------|
| 1) インドメタシン      | 1.0  |
| 2) ジブチルフタレート    | 8.0  |
| 3) ミリスチン酸イソプロピル | 10.0 |

- |                  |      |
|------------------|------|
| 4) スクワラン         | 2.0  |
| 5) POE(60)硬化ヒマシ油 | 7.0  |
| 6) 水             | 72.0 |

1)~5)を混合して70℃に加熱溶解する。これに6)を70℃に加熱したものを撹拌しながら添加し、乳化する。この乳液を700気圧の圧力下、30℃において高圧ホモジナイザーを用いて乳化し、透明感のあるインドメタシンの水性半透明外用薬剤を得た。

得られた水性透明外用薬剤の油滴の平均粒子径を動的光散乱法で測定したところ0.08μmであった。

特許出願人 株式会社 資生堂